

Rett Sendromunda Epilepsi

Nadia Bahi Buisson (1), Marie Hully (2), Elisabeth Celestin (3)

(1) Imagine Enstitüsü, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France.

(2) Pediatrik Nöroloji APHP- Necker Enfants Malades Hastanesi, Paris, France.

(3) Ulusal Nadir Hastalıklar Merkezi - Centre de Référence "déficiences intellectuelles de causes rares", AP-HP, Necker Enfants Malades, 75015 Paris, France.

Epilepsi Rett Sendromunda oldukça yaygındır. Tamamı değilse de bir çok hasta nöbet geçirir. Rett Sendromunda epilepsi prevalansı tahminleri, "Doğal Tarih" çalışmasının kesitsel mukayesesinde %48'den %94'e kadar değişmektedir (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Tarquinio et al. 2017).

Epilepsi doğal öyküsü

Epilepsinin başlangıcında ortalama yaş 4.68 ± 3.5 yıldır, ancak bu yaş 1 ila 16 yıl arasında değişmektedir (Steffenburg et al. 2001, Jian et al. 2007, Vignoli et al. 2012, Halbach et al. 2013, Anderson et al. 2014, Nissenkorn et al. 2015, Tarquinio et al. 2017). Nöbet oluşumu ve remisyon seyri Rett hastaları arasında çarpıcı bir şekilde değişkendir. Bazı hastalar hiçbir zaman orta düzeyde nöbet kontrolü bile elde edemezler, bazıları ise nöbetler tamamen yatıştırır ve ilaç tedavisine gerek duymayabilir.

En yaygın senaryo hastanın yaşam süresi boyunca tekrarlayan ancak göreceli olarak azalma eğilimi göstermesidir. Özellikle geç ergenlik döneminde epilepsi en yaygın olan rahatsızlıktır (Tarquinio et al. 2017).

Rett Sendromunda epileptik ve epileptik olmayan olayların teşhisindeki zorluklar

Rett Sendromundaki en büyük zorluklardan birisi epilepsinin doğru teşhisini yapmaktır. Epileptik olmayan paroksizmal olaylar Rett Sendromunda sık görüldüğü için, epileptologlar bile krizlerin nöbet olarak sınıflandırılmasına katılmıyorlar. Bununla birlikte, deneyimli bir pediatrik nörolog tarafından yapılacak klinik bir tanı, epilepsi tanısı için birincil standart olmaya devam etmektedir. (Aaberg et al. 2017). Gerçekten de, video-EEG ile bağlantılı olarak bir uzman tarafından yapılan bir değerlendirme yapılmadığında, ebeveynler epileptik olmayan krizleri vakaların % 82'sinde nöbet olarak yanlış sınıflandırır (Glaze et al. 1998).

Tüm nöbet tipleri Rett Sendromunda karakteristik bir "ilk nöbet" semiyolojisi olmadan bulunabilir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, erken ateşli nöbetler daha sık görülebilir (Rett Sendromunda %12'ye karşılık genel popülasyonda % 2-5). (Nissenkorn et al. 2010). En sık görülen nöbet tipleri arasında kompleks parsiyel, genelleştirilmiş tonik-klonik, tonik ve miyoklonik nöbetler vardır; dalgınlık ve klonik nöbetler daha az görülür. Fokal epilepsi (% 58), jeneralize epilepsiden (% 38) daha yaygın gibi görünmektedir. (Cardoza et al. 2011). Epilepsinin şiddeti, herhangi bir spesifik nöbet tipi ile anlamlı bir şekilde ilişkili değildir. (Steffenburg et al. 2001).

"Nöbet sayılmayan" olaylar arasında seğirme, sarsılma, kafa çevirme, kafanın öne düşmesi ve titreme, sıradışı göz hareketleri (okülogirik hareketler, göz kırpmaları hareketleri), oral yüz diskinezileri, istem dışı gülme veya çığlık gibi motor aktivite bölümleri ve kaba motor sistem anormallikleri (titreme, distoni, sarsıntı, spastisite ve epizodik atoni) ve ayrıca donuk bakma, göz bebeğinin dilatasyonu, nefes tutma ve hiperventilasyon sayılabilir.

EEG bulguları

Elektroensefalogram (EEG) Rett Sendromunda önemli bir tanı aracıdır, çünkü gerçek nöbetler ile epileptik olmayan davranış özellikleri arasındaki ayrımı sağlar.

Rett Sendromundaki EEG bulguları, hastalığın dört klinik evresinde de benzer şekilde ilerleyen bir evrimi izler. EEG hastalığın her evresinde anormaldir ve karakteristik bir görüntü sergiler, ancak tanısal olmasa da değişiklikler gösterir:

- 18 aydan önce, EEG genellikle normaldir, ancak bazı durumlarda genellikle 18 ay - 3 yıl arasında beklenen gelişimsel özelliklerin kaybı – regresyon - sırasında gözlenen arka plan ritminde yavaşlama görülebilir;
- Psödoperiodik delta aktivitesine ve genelleşmiş ritmik spike deşarjlarına doğru gelişebilen fokal başlangıçta rolandik epileptiform anormalliklerin ortaya çıkması, en sık 2-10 yaş arasında, uyku sırasında belirgin şekilde görülür;
- 10 yaşından sonraki dönemlerde EEG, esas olarak ön-orta bölgelerde çok odaklı ve genelleştirilmiş epileptiform anormallikler ve ritmik yavaş (teta) aktivitesi göstermektedir. (Hagne et al. 1989)(Glaze 2002).

Önemli olarak, elektroensefalografi üzerine bu epileptiform aktiviteler Rett Sendromunda sık görülür ve bu aktiviteler EEG anomalilerine karşılık gelen klinik nöbetlere dair net bir kanıt olmadan ortaya çıkar.

Tedavi

Özellikle Rett Sendromundaki antikonvülsan tedaviyi ele alan sınırlı sayıda çalışma vardır ve mevcut çalışmaların çoğu sınırlı sayıda hasta ve çok sayıda farklı antikonvülsan kullanılan küçük serilerdir. Önceki yayınlara dayanarak, ilaç kullanımı büyük ölçüde yara sağlama veya olumsuz etkilerden kaçınmadan ziyade yerel reçete uygulamalarına dayanmaktadır (Bao et al. 2013, Pintaudi et al. 2015).

Rett Sendromunda hem parsiyel hem de genel nöbetler olabileceği göz önüne alındığında, kullanılmak üzere seçilen ilaçlar sıklıkla geniş spektrum etkinliğine sahip olduğu düşünülenlerdir. Monoterapi çoğu hastada ilk tedavi seçeneğidir. (Dolce et al. 2013). Klinik pratikte Rett Sendromu için birinci veya ikinci basamak monoterapi olarak bildirilen yaygın ilaçlar arasında valproat ve lamotrigin bulunur.

Valproat, şu anda Rett Sendromu için en sık bildirilen antikonvülsandır. Bazı araştırmacılar, hastaların %59'unda, çoğunlukla 4-5 yıl nöbet geçiren hastalarda, bildirilen bir etkinlikle (nöbet sıklığında >%50 azalma) ilk monoterapi olarak valproat ile %75'lik bir nöbet azalması oranı bildirmişlerdir (Nissenkorn et al. 2010, Dolce et al. 2013).

Lamotrigin'in etkisi ile ilgili olarak, Rett Sendromu hastalarının önemli bir kısmı, çoğunlukla 10 yaşından sonra nöbetleri başlayanlarda, %50 nöbetsizlik bir oranına sahiptir. Lamotrigine daha mutlu, daha uyanık ve daha konsantre olabilen kızlarda yararlıdır. Sadece döküntü ve titreme gibi hafif advers reaksiyonlar görülür. Lamotrigine'in Rett Sendromlu kızlarda yardımcı bir tedavi olarak denemeye değer olabileceği, olası advers reaksiyonların belirgin olduğu ve hiç bir beklenmeyen etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Uldall et al. 1993, Stenbom et al. 1998).

Rett sendromunda spesifik ilaçlar kontrendike değildir; bununla birlikte, nöbet-önleyici ilaçları reçete ederken kemik sağlığı sorunu önemli bir husustur. Bir çalışma Rett Sendromunda Valproat kullanımı ile ilişkili kemik kırığı riskini artırırken, başka bir çalışma Rett Sendromunda yaygın olan düşük D vitamini düzeylerinin antikonvülsan kullanımı ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Leonard et al. 2010)(Motil et al. 2011).

Nöbetlerin epileptik olduğu sonucuna varıldığında ve antikonvülsanlar başlatıldığında, ilaçların yan etki profilleri dikkatle düşünülmeli ve davranışsal sorunlara (örneğin Levetirasetam), anoreksiya ve Nefrolitiazis (örneğin Topiramet), QT aralığı uzaması (örneğin Felbamet) veya belirgin sedasyona (örneğin Benzodiazepinler) neden olabilecek ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır.

Rett Sendromunda ilaç seçimi, yan etkilere göre semiyoloji, EEG özellikleri ve risk/fayda oranı dikkate alınarak yapılmalı ve olayların epileptojenik doğasını doğrulamak için video-EEG kullanılmalıdır.

Vagal sinir stimülasyonu - VNS

Sadece bir retrospektif çalışma, en az 12 ay boyunca ek VNS tedavisi ile tedavi edilen Rett Sendromlu ve tıbbi olarak dirençli epilepsili hastaların sonuçlarını değerlendirmiştir. Hastalar, implantasyon sırasında 1 ila 14 yaş arasında değişmektedir; yaklaşık 6 yıllık bir süre boyunca nöbet geçirmişlerdive VNS almadan önce en az iki antiepileptik ilaç denemesinde başarısız oldular. 12 ayda, six hastanın nöbetlerinde 50%'ye eşit yada daha fazla düzeyde azalma görüldü. VNS güvenli ve iyi tolere edilir, hiçbir cerrahi komplikasyon ve ebeveynler için herhangi bir deneyim gerektirmez. Bu hastalar arasında yaşam kalitesi sonuçları, yedi hastanın hepsinde 12 aylık artan atıklık, algı yükselmesi raporlarını içermektedir. Ruh hali veya iletişim kabiliyetinde bir değişiklik olmadığı raporlanmıştır (Wilfong and Schultz 2006).

Ketojenic diyet

Literatürde Rett sendromunda klasik ketojenic diyetin nöbet sıklığı ve davranışı üzerine olumlu etkilerini açıklayan üç rapor vardır (sırasıyla 4 vaka ve 2 vaka raporu) (Haas et al. 1986, Liebhaber et al. 2003, Giampietro et al. 2006). Bu araştırmanın bir sonucu olarak, uluslararası Ketojenic diyet Çalışma Grubu tarafından yapılan konsensüs beyanı, Rett Sendromunu, ketojenic diyetin, ketojenic diyetle mükemmel fayda sağlayan en az iki yayın nedeniyle "muhtemelen" yararlı olduğu bildirilen bir durum olarak listelemiştir (Kossoff et al. 2009). Rett Sendromlu birçok çocuk gastrostomi tüpleri ile beslenir, bu durumları hastaları diyet tedavisi için iyi potansiyel adaylar yapar, çünkü uyum sorunları olmadan ketojenic diyetle kolayca başlayabilirler. Johns Hopkins Hastanesi'nde Rett Sendromu, özellikle hastalar gastrostomi tüpleri kullanıyorsa, ketojenic diyetle tedavi edilen en hızlı büyüyen alt popülasyonlardan biridir.

Referanslar

- Glaze, D. G., A. K. Percy, S. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, J. O. Barrish, J. B. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, J. Graham, L. McNair and H. S. Lee (2010). "Epilepsy and the natural history of Rett syndrome." *Neurology*74(11): 909-912.
- Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." *Acta Paediatr*90(1): 34-39.
- Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, J. Christodoulou and H. Leonard (2007). "Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study." *Eur J Paediatr Neurol*11(5): 310-317.
- Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." *Am J Med Genet A*158A(1): 13-18.
- Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." *Clin Genet*84(3): 223-229.
- Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" *Orphanet J Rare Dis*9: 87.
- Tarquinio, D. C., W. Hou, A. Berg, W. E. Kaufmann, J. B. Lane, S. A. Skinner, K. J. Motil, J. L. Neul, A. K. Percy and D. G. Glaze (2017). "Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders." *Brain*140(2): 306-318.
- Nissenkorn, A., R. S. Levy-Drummer, O. Bondi, A. Renieri, L. Villard, F. Mari, M. A. Mencarelli, C. Lo Rizzo, I. Meloni, M. Pineda, J. Armstrong, A. Clarke, N. Bahi-Buisson, B. V. Mejaski, M. Djuric, D. Craiu, A. Djukic, G. Pini, A. M. Bisgaard, B. Melegh, A. Vignoli, S. Russo, C. Anghelescu, E. Veneselli, J. Hayek and B. Ben-Zeev (2015). "Epilepsy in Rett syndrome--lessons from the Rett networked database." *Epilepsia*56(4): 569-576.
- Aaberg, K. M., P. Suren, C. L. Soraas, I. J. Bakken, M. I. Lossius, C. Stoltenberg and R. Chin (2017). "Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort." *Epilepsia*58(11): 1880-1891.
- Glaze, D. G., R. J. Schultz and J. D. Frost (1998). "Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*106(1): 79-83.
- Nissenkorn, A., E. Gak, M. Vecsler, H. Reznik, S. Menascu and B. Ben Zeev (2010). "Epilepsy in Rett syndrome--the experience of a National Rett Center." *Epilepsia*51(7): 1252-1258.

Cardoza, B., A. Clarke, J. Wilcox, F. Gibbon, P. E. Smith, H. Archer, A. Hryniewiecka-Jaworska and M. Kerr (2011). "Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice." *Seizure*20(8): 646-649.

Hagne, I., I. Witt-Engerstrom and B. Hagberg (1989). "EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*72(1): 1-6.

Glaze, D. G. (2002). "Neurophysiology of Rett syndrome." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*8(2): 66-71.

Bao, X., J. Downs, K. Wong, S. Williams and H. Leonard (2013). "Using a large international sample to investigate epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*55(6): 553-558.

Pintaudi, M., M. G. Calevo, A. Vignoli, M. G. Baglietto, Y. Hayek, M. Traverso, T. Giacomini, L. Giordano, A. Renieri, S. Russo, M. Canevini and E. Veneselli (2015). "Antiepileptic drugs in Rett Syndrome." *Eur J Paediatr Neurol*19(4): 446-452.

Dolce, A., B. Ben-Zeev, S. Naidu and E. H. Kossoff (2013). "Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists." *Pediatr Neurol*48(5): 337-345.

Uldall, P., F. J. Hansen and B. Tonnby (1993). "Lamotrigine in Rett syndrome." *Neuropediatrics*24(6): 339-340.

Stenbom, Y., B. Tonnby and B. Hagberg (1998). "Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study." *Eur Child Adolesc Psychiatry*7(1): 49-52.

Leonard, H., J. Downs, L. Jian, A. Bebbington, P. Jacoby, L. Nagarajan, D. Ravine and H. Woodhead (2010). "Valproate and risk of fracture in Rett syndrome." *Arch Dis Child*95(6): 444-448.

Motil, K. J., J. O. Barrish, J. Lane, S. P. Geerts, F. Annese, L. McNair, A. K. Percy, S. A. Skinner, J. L. Neul and D. G. Glaze (2011). "Vitamin D deficiency is prevalent in girls and women with Rett syndrome." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*53(5): 569-574.

Wilfong, A. A. and R. J. Schultz (2006). "Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome." *Dev Med Child Neurol*48(8): 683-686.

Haas, R. H., M. A. Rice, D. A. Trauner and T. A. Merritt (1986). "Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome." *Am J Med Genet Suppl*1: 225-246.

Liebhaber, G. M., E. Riemann and F. A. Baumeister (2003). "Ketogenic diet in Rett syndrome." *J Child Neurol*18(1): 74-75.

Giampietro, P. F., D. B. Schowalter, S. Merchant, L. R. Campbell, T. Swink and B. B. Roa (2006). "Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome." *Childs Nerv Syst*22(3): 320-324.

Kossoff, E. H., B. A. Zupec-Kania, P. E. Amark, K. R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, R. Blackford, J. R. Buchhalter, R. H. Caraballo, J. Helen Cross, M. G. Dahlin, E. J. Donner, J. Klepper, R. S. Jehle, H. D. Kim, Y. M. Christiana Liu, J. Nation, D. R. Nordli, Jr., H. H. Pfeifer, J. M. Rho, C. E. Stafstrom, E. A. Thiele, Z. Turner, E. C. Wirrell, J. W. Wheless, P. Veggiotti, E. P. Vining, P. C. o. t. C. N. S. Charlie Foundation, S. Practice Committee of the Child Neurology and G. International Ketogenic Diet Study (2009). "Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group." *Epilepsia*50(2): 304-317.